

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

27.03.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 3月29日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-097186

[ST.10/C]:

[JP2002-097186]

出 願 人

Applicant(s):

千寿製薬株式会社

REC'D 23 MAY 2003

WIPO

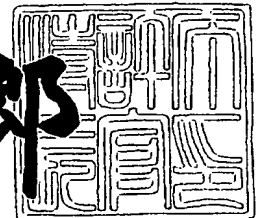
PCT

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月 9日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3033449

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願  
【整理番号】 574-02  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07D265/32  
A61K 31/5375

## 【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市北区泉台3丁目16番地の10

【氏名】 中村 雅之

## 【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市須磨区白川字不計1番地の6 603号

【氏名】 井上 淳

## 【特許出願人】

【識別番号】 000199175

【氏名又は名称】 千寿製薬株式会社

【代表者】 吉田 祥二

## 【代理人】

【識別番号】 100118360

【弁理士】

【氏名又は名称】 松田 玲子

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004167

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0104918

【プルーフの要否】 要

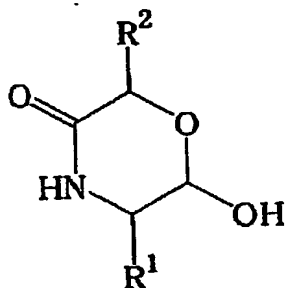
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ヒドロキシモルホリノン誘導体およびその医薬用途

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式

【化1】



【式中、 $R^1$  は置換基を有してもよい低級アルキル基、 $R^2$  は低級アルキル基を示す。】で表される化合物またはその塩。

【請求項2】 請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含有する医薬。

【請求項3】 請求項1記載の化合物またはその塩を含有するカルパイン阻害剤。

【請求項4】 カルパインが関与する疾患の予防または治療剤である請求項2記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はカルパイン阻害活性を有する新規ヒドロキシモルホリノン誘導体に関する。また、本発明は新規ヒドロキシモルホリノン誘導体を含有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

カルパインは生体内に広く分布する細胞質内のタンパク分解酵素の一つであり、カルシウムイオンで活性化される。現在では、このカルパインの異常な活性化

が脳卒中、クモ膜下出血、アルツハイマー病、虚血性疾患、筋ジストロフィー、白内障、血小板凝集、関節炎などの種々の疾患に関与していることが明らかとなっている [Trends in Pharmacological Sciences, 15巻, 412頁 (1994年)]。一方、カルpain阻害剤は水晶体培養による実験的白内障モデルにおいて、水晶体の透明維持に効果があり [Curr. Eye Res., 10巻, 657-666頁 (1994年)]、白内障治療剤 (WO93/23032) などとして有用であることが分ってきている。これまで報告されているカルpain阻害剤としては、ペプチドハロメタン誘導体 (特公平6-29229)、ペプチドジアソメタン誘導体 [Biochem. J., 253巻, 751-758頁 (1988年)、J. Med. Chem., 35巻, 216-220頁 (1992年)]、ペプチジルアルデヒド誘導体 (特開平10-147564など) などが挙げられるが、これらの阻害剤は、未だ実用化されていないのが現状である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

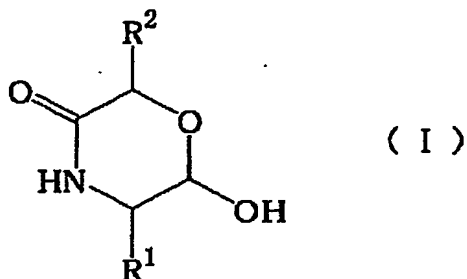
カルpain阻害活性を有する化合物を提供することである。

【0004】

本発明は、

(1) 下記一般式 (I)

【化2】



[式中、 $R^1$  は置換基を有してもよい低級アルキル基、 $R^2$  は低級アルキル基を示す。] で表される化合物またはその塩、

(2) 上記 (1) 記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含有する医薬、

(3) 上記(1)記載の化合物またはその塩を含有するカルパイン阻害剤、および

(4) カルパインが関与する疾患の予防または治療剤である上記(2)記載の医薬を提供することである。

#### 【0005】

##### 【発明の実施の形態】

本明細書中において、「低級アルキル基」は炭素数1～6の直鎖状または分枝状アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルなど）、「芳香族炭化水素環基」は炭素数6～10の単環式または縮合多環式の芳香族炭化水素環基（例えばフェニル、ナフチル、2-ナフチルなど）、「脂環炭化水素基」は炭素数3～10の単環式または縮合多環式の脂環炭化水素基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、「複素環基」は1～2個の窒素原子および／または1個の硫黄原子および／または1個の酸素原子を含む単環式または縮合多環式の芳香族または非芳香族複素環基（例えば3-インドリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-キノリル、イソキノリルなど）を指すものとする。

#### 【0006】

上記一般式(I)中、 $R^1$ で表される低級アルキル基としては、上記記載のアルキル基が挙げられる。上記低級アルキル基が有してもよい置換基としては、例えば下記の1)～19)の基が挙げられる：

#### 【0007】

1) 芳香族炭化水素環基；

#### 【0008】

2) 脂環炭化水素基；

## 【0009】

## 3) 複素環基；

## 【0010】

4) 水素原子、芳香族炭化水素環基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかを有するオキシ基（例えばヒドロキシ、フェノキシ、ナフトキシ、2-ナフトキシ、シクロヘキシルオキシ、3-インドリルオキシ、2-ピリジルオキシ、3-ピリジルオキシ、4-ピリジルオキシ、2-イミダゾリルオキシ、4-イミダゾリルオキシ、5-イミダゾリルオキシなど）；

## 【0011】

5) 芳香族炭化水素環基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよい低級アルキル基を有するオキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ベンジルオキシ、フェニルエトキシ、ナフチルメトキシ、2-ナフチルメトキシ、2-ナフチルエトキシ、シクロヘキシルメトキシ、3-インドリルエトキシ、2-ピリジルメトキシ、3-ピリジルエトキシ、4-ピリジルプロポキシ、2-イミダゾリルメトキシ、4-イミダゾリルエトキシ、5-イミダゾリルプロポキシなど）；

## 【0012】

6) 芳香族炭化水素環基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよいカルバモイル基（例えばカルバモイル、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル、3-インドリルカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-イミダゾリルカルバモイル、4-イミダゾリルカルバモイル、5-イミダゾリルカルバモイルなど）；

## 【0013】

7) 芳香族炭化水素環基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよい低級アルキル基を有するカルバモイル基（例えばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、ナフチルメチルカルバモイル、2-ナフチルエチルカルバモイル、シ

クロヘキシルメチルカルバモイル、3-インドリルエチルカルバモイル、2-ピリジルメチルカルバモイル、3-ピリジルエチルカルバモイル、4-ピリジルプロピルカルバモイル、2-イミダゾリルメチルカルバモイル、4-イミダゾリルエチルカルバモイル、5-イミダゾリルプロピルカルバモイルなど）；

## 【0014】

8) 芳香族炭化水素環基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかでエステル化されていてもよいカルボキシ基（例えばカルボキシ、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、3-インドリルオキシカルボニル、2-ピリジルオキシカルボニル、3-ピリジルオキシカルボニル、4-ピリジルオキシカルボニル、2-イミダゾリルオキシカルボニル、4-イミダゾリルオキシカルボニル、5-イミダゾリルオキシカルボニルなど）；

## 【0015】

9) 芳香族炭化水素環基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれで置換されていてもよい低級アルキル基でエステル化されたカルボキシ基（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、フェニルエトキシカルボニル、ナフチルメトキシカルボニル、2-ナフチルメトキシカルボニル、2-ナフチルエトキシカルボニル、シクロヘキシルメトキシカルボニル、3-インドリルエトキシカルボニル、2-ピリジルメトキシカルボニル、3-ピリジルエトキシカルボニル、4-ピリジルプロポキシカルボニル、2-イミダゾリルメトキシカルボニル、4-イミダゾリルエトキシカルボニル、5-イミダゾリルプロポキシカルボニルなど）；

## 【0016】

10) 芳香族炭化水素環基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよいスルファニル基（例えばスルファニル、フェニルスルファニル、ナフチルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、3-インドリルスルファニル、2-ピリジルスルファニル、3-ピリジルスルファニル、4-ピリジルスルファニル、2-イミダゾリルスルファニル、4-イミダゾリルスルファニル、5

ーイミダゾリルスルファニルなど) ;

【0017】

1 1) 芳香族炭化水素環基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよい低級アルキル基を有するスルファニル基 (例えばメチルスルファニル、エチルスルファニル、プロピルスルファニル、ブチルスルファニル、ペンチルスルファニル、ヘキシルスルファニル、ベンジルスルファニル、フェネチルスルファニル、ナフチルメチルスルファニル、2-ナフチルエチルスルファニル、シクロヘキシルメチルスルファニル、3-インドリルエチルスルファニル、2-ピリジルメチルスルファニル、3-ピリジルエチルスルファニル、4-ピリジルプロピルスルファニル、2-イミダゾリルメチルスルファニル、4-イミダゾリルエチルスルファニル、5-イミダゾリルプロピルスルファニルなど) ;

【0018】

1 2) 芳香族炭化水素環基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよいアミノ基 (例えばアミノ、アニリノ、ナフチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、3-インドリルアミノ、2-ピリジルアミノ、3-ピリジルアミノ、4-ピリジルアミノ、2-イミダゾリルアミノ、4-イミダゾリルアミノ、5-イミダゾリルアミノなど) ;

【0019】

1 3) 芳香族炭化水素環基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよい低級アルキル基を有するアミノ基 (例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ベンジルアミノ、フェネチルアミノ、ナフチルメチルアミノ、2-ナフチルエチルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ、3-インドリルエチルアミノ、2-ピリジルメチルアミノ、3-ピリジルエチルアミノ、4-ピリジルプロピルアミノ、2-イミダゾリルメチルアミノ、4-イミダゾリルエチルアミノ、5-イミダゾリルプロピルアミノなど) ;

【0020】

1 4) 芳香族炭化水素環基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかを有するアシルアミノ基 (例えばベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ、2-ナフトイルア



ミノ、シクロヘキシルカルボキサミド、3-インドリルカルボキサミド、2-ピリジルカルボキサミド、3-ピリジルカルボキサミド、4-ピリジルカルボキサミド、2-イミダゾリルカルボキサミド、4-イミダゾリルカルボキサミド、5-イミダゾリルカルボキサミドなど）；

## 【0021】

15) 芳香族炭化水素環基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよい低級アルキル基を有するアシルアミノ基（例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、バレリルアミノ、イソバレリルアミノ、ピバロイルアミノ、ヘキサノイルアミノ、ヘプタノイルアミノ、フェニルアセチルアミノ、フェニルプロピオニルアミノ、ナフチルアセチルアミノ、ナフチルプロピオニルアミノ、シクロヘキシルアセチルアミノ、3-インドリルプロピオニルアミノ、2-ピリジルアセチルアミノ、3-ピリジルプロピオニルアミノ、4-ピリジルブチリルアミノ、2-イミダゾリルアセチルアミノ、4-イミダゾリルプロピオニルアミノ、5-イミダゾリルブチリルアミノなど）；

## 【0022】

16) 芳香族炭化水素環基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかを有するスルホニルアミノ基（例えばベンゼンスルホニルアミノ、ナフタレンスルホニルアミノ、2-ナフタレンスルホニルアミノ、シクロヘキシルスルホニルアミノ、3-インドリルスルホニルアミノ、2-ピリジルスルホニルアミノ、3-ピリジルスルホニルアミノ、4-ピリジルスルホニルアミノ、2-イミダゾリルスルホニルアミノ、4-イミダゾリルスルホニルアミノ、5-イミダゾリルスルホニルアミノなど）；

## 【0023】

17) 芳香族炭化水素環基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよい低級アルキル基を有するスルホニルアミノ基（例えばメシルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノ、ペンチルスルホニルアミノ、ヘキシルスルホニルアミノ、ベンジルスルホニルアミノ、フェネチルスルホニルアミノ、ナフチルメチルスルホニルアミノ、2-

1-ナフチルエチルスルホニルアミノ、シクロヘキシルメチルスルホニルアミノ、3-インドリルエチルスルホニルアミノ、2-ピリジルメチルスルホニルアミノ、3-ピリジルエチルスルホニルアミノ、4-ピリジルプロピルスルホニルアミノ、2-イミダゾリルメチルスルホニルアミノ、4-イミダゾリルエチルスルホニルアミノ、5-イミダゾリルプロピルスルホニルアミノなど）；

## 【0024】

18) 芳香族炭化水素環基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよいウレイド基（例えばウレイド、フェニルウレイド、ナフチルウレイド、2-ナフチルウレイド、シクロヘキシルウレイド、3-インドリルウレイド、2-ピリジルウレイド、3-ピリジルウレイド、4-ピリジルウレイド、2-イミダゾリルウレイド、4-イミダゾリルウレイド、5-イミダゾリルウレイドなど）；

## 【0025】

19) 芳香族炭化水素環基、脂環炭化水素基、複素環基のいずれかで置換されていてもよい低級アルキル基を有するウレイド基（例えばメチルウレイド、エチルウレイド、プロピルウレイド、ブチルウレイド、ペンチルウレイド、ヘキシルウレイド、ベンジルウレイド、フェネチルウレイド、ナフチルメチルウレイド、2-ナフチルエチルウレイド、シクロヘキシルメチルウレイド、3-インドリルエチルウレイド、2-ピリジルメチルウレイド、3-ピリジルエチルウレイド、4-ピリジルプロピルウレイド、2-イミダゾリルメチルウレイド、4-イミダゾリルエチルウレイド、5-イミダゾリルプロピルウレイドなど）。

## 【0026】

上記した芳香族炭化水素環基、脂環炭化水素基、複素環基、低級アルキル基は、その合成可能な置換の位置に置換基（例えばアルキル基、アシル基、オキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル基、ハロゲン原子、ニトロ基など）を1～3個有していてもよい。

## 【0027】

上記式(I)中、 $R^2$ で表される低級アルキル基は、イソブチルが特に好まし

い。

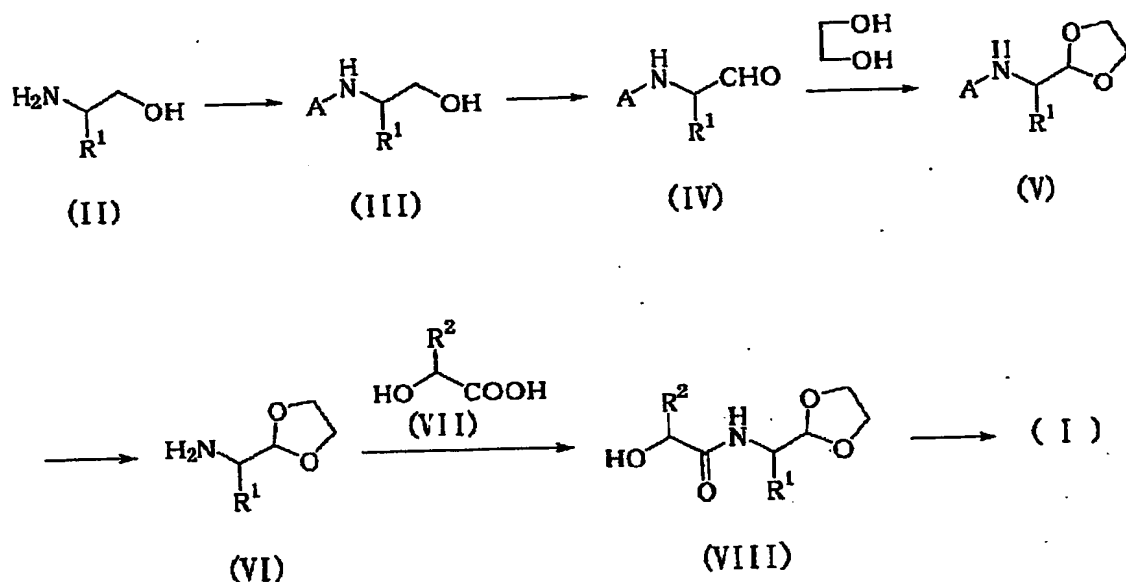
【0028】

さらに、本発明は、本発明化合物（I）およびその塩、また本発明化合物（I）およびその塩の各種の溶媒和や結晶多形の物質ならびにプロドラッグをも包含する。本発明における式（I）で表される化合物の塩としては生理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミンまたはN，N'－ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コバク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジンまたはオルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0029】

本発明の化合物は、例えば下記反応式

【化3】



[式中、 $R^1$  および  $R^2$  は前記と同意義であり、Aはアミノ基の保護基を示す。]により製造することができる。一般式(I I)で表される化合物[以下、化合物(I I)と記載することもある。]のアミノ基にAで表される保護基を導入する反応により、一般式(I I I)で表される化合物[以下、化合物(I I I)と記載することもある。]を得ることができる。Aで表される保護基としてはベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基などの通常ペプチド合成の分野で用いられるものが適宜使用できる。例えばベンジルオキシカルボニル基を保護基として用いる場合、化合物(I I)を通常使用される有機溶媒(例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチルなどのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒)に溶解し、適当な塩基(例えばジイソプロピルエチルアミンやトリエチルアミンなど)の存在下または非存在下でN-ベンジルオキシカルボニルオキシコハク酸イミドを加えることにより得ることができる。反応温度は特に限定されないが、通常冷却下、室温または加温下であり、好ましくは氷冷下から室温の範囲である。

【 0 0 3 0 】

次に、化合物 (III) を酸化反応に付することにより、一般式 (IV) で表される化合物 [以下、化合物 (IV) と記載することもある。] を得ることができる。該酸化方法としては、例えばクロム酸酸化に分類される二クロム酸ピリジニウム (PDC) 酸化、クロロクロム酸ピリジニウム (PCC) 酸化、ジョーンズ (Jones) 酸化、コリンズ (Collins) 酸化、またはジメチルスルホキシド (以下、DMSO と略称することもある。) 酸化に分類されるスウェーン (Swern) 酸化、DMSO-三酸化硫黄ピリジン錯体による酸化、DMSO-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) による酸化、DMSO-塩化オキサリルによる酸化、または次亜ハロゲン酸による酸化、N-ハロゲノカルボン酸アミドによる酸化など、自体公知の方法を使用することができるが、とりわけ DMSO-三酸化硫黄ピリジン錯体による酸化が好ましい。DMSO-三酸化硫黄ピリジン錯体を用いて酸化する反応は、化合物 (III) を DMSO または DMSO と通常使用される有機溶媒 (例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸エチルなど) の混合溶媒に溶解し、適当な塩基 (例えばジイソプロピルエチルアミンやトリエチルアミンなど) の存在下、三酸化硫黄ピリジン錯体を加えることで行うことができる。反応温度は特に限定されないが、通常冷却下、室温または加温下であり、好ましくは氷冷下から室温の範囲である。

#### 【0031】

次いで、化合物 (IV) のアルデヒドをエチレングリコールで環状アセタールを形成して保護することにより、一般式 (V) で表される化合物 [以下、化合物 (V) と記載することもある。] を得ることができる。この反応は、化合物 (IV) を通常使用される有機溶媒に溶解し、エチレングリコールを加え、p-トルエンスルホン酸ピリジン塩の存在下で攪拌して行うことができる。通常使用される有機溶媒としては、例えば N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、酢酸エチルなどのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒が挙げらるが、好ましくはトルエンである。エチレングリコールの使用量は化合物 (IV) に対して約 1 ～ 約 20 倍当量で、好ましくは約 3 ～ 約 6 倍当量である。p-トルエンスルホン酸ピリジン塩の代わりに通常酸

触媒として用いられる p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸などの有機酸や塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸を用いても同様の反応を行うことができる。反応温度は約 20～約 200℃であるが、好ましくは約 50～約 150℃である。また、エチレングリコールの代わりにエタノールを用いて同様の反応を行い、ジエチルアセタールを形成することにより化合物 (IV) のアルデヒドを保護することもできる。

### 【0032】

化合物 (V) の保護基である A を、アミノ保護基の脱離反応に用いられる慣用的方法から適宜選択して脱離することにより、一般式 (VI) で表される化合物 [以下、化合物 (VI) と記載することもある。] を得ることができる。例えば A がベンジルオキシカルボニル基の場合は、慣用の金属触媒 (例えばパラジウム炭素、ラネーニッケルなど) の存在下での接触還元により行われる。反応温度は、好ましくない副反応が起こらない範囲であれば、特に限定されず、通常、冷却下、室温または加温下で反応は行われる。A が tert-ブトキシカルボニル基の場合は、化合物 (IV) を通常使用される有機溶媒 (例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸エチルなどのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒) に溶解し、酸の存在下、攪拌することにより A を脱離することができる。酸としては塩酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などが挙げられる。また、市販されている塩酸の酢酸エチル溶液もしくはジオキサン溶液などを用いて脱離することもできる。反応温度は特に限定されないが、通常冷却下、室温または加温下であり、好ましくは氷冷下から室温の範囲である。化合物 (VI) は次の反応に影響がなければ単離精製を行わず次の反応に用いてもよい。

### 【0033】

化合物 (VI) と一般式 (VII) で表される化合物またはその塩およびそれらの反応性誘導体のアミド化反応を行うことにより、一般式 (VIII) で表される化合物 [以下、化合物 (VIII) と記載することもある。] を得ることができる。このアミド化反応は脱水縮合剤を用いるような通常のペプチド合成の方法などによって行われる。好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物 (例え

ば酸塩化物など)、酸無水物(例えばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸などの置換されたリン酸、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、例えばメタンスルホン酸などのスルホン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバリン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、トリクロロ酢酸などの脂肪族カルボン酸または例えば安息香酸などの芳香族カルボン酸のような酸との混合酸無水物; 対称酸無水物など)、活性化アミド(例えばイミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾール、テトラゾールとの活性化アミドなど)、活性化エステル(例えばN, N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシ化合物とのエステルなど)などが挙げられるが、好ましくは1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル体である。脱水縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩または、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどが好適に使用される。反応に使用される有機溶媒としてはN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、酢酸エチルまたはこれらの混合溶媒などが挙げられるが、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は、好ましくない副反応が起こらない範囲であれば特に限定されず、通常冷却下、室温または加温下であり、好ましくは氷冷下から室温の範囲である。

#### 【0034】

さらに、化合物(VIII)を脱アセタール反応に付することにより、一般式(I)で表される化合物を得ることができる。この脱アセタール反応は、化合物(VIII)を通常使用される有機溶媒または有機溶媒と水の混合溶媒に溶解し、酸を加え、攪拌することにより行うことができる。用いられる酸としてはp-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸などの有機酸や塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸が挙げられるが、特に好ましくは塩酸である。好適な塩酸濃度は約1M~約6Mである。反応温度は特に限定されず、冷却下、室温または加温下で反応は行われる。反応時間は、約1~約48時間程度である。この

ようにして得られるヒドロキシモルホリノン誘導体は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

## 【0035】

本発明の式(I)で表される化合物およびその塩(以下、本発明化合物と記載する場合がある。)は文献未載の新規化合物であり、後記試験例に示すように優れたカルパイン阻害活性を有するため、それらを有効成分として、必要により後記の担体などを組み合わせることにより、医薬として有用である。

## 【0036】

本発明化合物を含有する医薬は、哺乳動物(例えばヒト、ラット、マウス、ウサギ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど)のカルパインが関与する疾患、例えば虚血性疾患、免疫疾患、アルツハイマー病、骨粗鬆症、脳虚血疾患、白内障、緑内障、網膜(脈絡膜)疾患、光凝固による眼球後眼部合併症(例えば黄斑部浮腫、網膜剥離など)などの予防または治療薬として、あるいは血管新生などの抑制または治療薬として有用である。

## 【0037】

本発明化合物を含有する医薬は全身的または局所的に投与される。全身的には経口投与の他、静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射など非経口的にも投与される。局所的には、皮膚、粘膜、鼻内、眼内などに投与される。

## 【0038】

本発明化合物を含有する医薬の製剤形態としては、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、坐剤などの固形剤、およびシロップ剤、注射剤、点眼剤、点鼻剤などの液剤などが挙げられる。顆粒および錠剤として製造する場合には、例えば賦形剤(乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、結晶セルロースなど)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウムなど)、崩壊剤(デンプン、カルメロースナトリウム、炭酸カルシウムなど)、結合剤(デンプン糊液、ヒドロキシプロピルセルロース液、カルメロース液、アラビアゴム液、ゼラチン液、アルギン酸ナトリウム液など)などを用いることにより任意の剤形を製造することができる。また、顆粒剤および錠剤には、適当なコーティング



剤（ゼラチン、白糖、アラビアゴム、カルナバロウなど）、腸溶性コーティング剤（例えば酢酸フタル酸セルロース、メタアクリル酸コポリマー、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースなど）などで剤皮を施してもよい。

## 【0039】

カプセル剤として製造する場合には、適当な賦形剤、例えば流動性と滑沢性を向上させるためのステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸など、また加圧流動性のための結晶セルロースや乳糖などの他、上記崩壊剤などを適宜添加したものを均等に混和または、粒状、もしくは粒状としたものに適当なコーティング剤で剤皮を施したものを充填するか、適当なカプセル基剤（ゼラチンなど）にグリセリンまたはソルビトールなど加えて塑性を増したカプセル基剤で被包成形することもできる。これらカプセル剤には必要に応じて、着色剤、保存剤〔二酸化イオウ、パラベン類（パラオキシ安息香酸メチル、エチル、プロピルエステル）〕などを加えることができる。カプセル剤は通常のカプセルの他、腸溶性コーティングカプセル、胃内抵抗性カプセル、放出制御カプセルとすることもできる。腸溶性カプセルとする場合、腸溶性コーティング剤でコーティングした化合物または化合物に上記の適当な賦形剤を添加したものを通常のカプセルに充填または、カプセル自身を腸溶性コーティング剤でコーティング、もしくは腸溶性高分子を基剤として成形することができる。

## 【0040】

坐剤として製造する場合には坐剤基剤（例えばカカオ脂、マクロゴールなど）を適宜選択して使用することができる。

## 【0041】

シロップ剤として製造する場合、例えば安定剤（エデト酸ナトリウムなど）、懸濁化剤（アラビアゴム、カルメロースなど）、矯味剤（単シロップ、ブドウ糖など）、芳香剤などを適宜選択して使用することができる。

## 【0042】

注射剤、点眼剤または点鼻剤として製造する場合、医薬上許容される添加物、例えば等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトール、

ソルビトール、ホウ酸、ホウ砂、ブドウ糖、プロピレングリコールなど）、緩衝剤（リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、炭酸緩衝液、クエン酸緩衝液、トリス緩衝液、グルタミン酸、イプシロンアミノカプロン酸など）、保存剤（パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂など）、増粘剤（ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなど）、安定化剤（亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエンなど）、pH調整剤（塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸、酢酸など）などを適宜添加した溶液に溶解または分散することによって製造することができる。

## 【0043】

なお、本発明化合物中、医薬品として望まれる適度な水溶性を有する化合物は、水溶性液剤として、特に上記したのシロップ剤、注射剤、点眼剤および点鼻剤などの製剤に有利に製造できる。

## 【0044】

上記シロップ剤、注射剤、点眼剤および点鼻剤における添加剤の添加量は、添加する添加剤の種類、用途などによって異なるが、添加剤の目的を達成し得る濃度を添加すればよく、等張化剤は、通常、浸透圧が約229～約343mOsmとなるよう、約0.5～約5.0w/v%に添加する。また、緩衝剤は約0.01～約2.0w/v%程度、増粘剤は約0.01～約1.0w/v%程度、安定化剤は約0.001～約1.0w/v%程度添加する。pH調整剤は、適宜添加し、通常pH約3～約9、好ましくは約4～約8に調整される。

## 【0045】

本発明化合物の投与量は対象となる疾患、症状、投与対象、投与方法などにより異なるが、例えば内服剤として成人に投与する場合は、1日数回、1回量約1～約200mg、好ましくは約10～100mgである。また、注射剤として成人に投与する場合は、1日1回、約0.1～約50mg、好ましくは約1～約30mgである。また、局所的に使用する場合には、通常約0.001～約1.0

w/v %, 好ましくは約 0.01 ~ 約 0.5 w/v % に調整した点眼液を、1 回約 20 ~ 約 50  $\mu$ L、1 日数回点眼するのがよい。

## 【0046】

## 【実施例】

本発明を以下の参考例、実施例、試験例および製剤例に従いさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。なお、参考例および実施例で述べる化合物の分析値において、融点は Y a n a c o 社製 MP-500 V 型（補正なし）を用い、核磁気共鳴スペクトル（NMR）は V a r i a n 社製 G e m i n i 2000 型を用い、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析（MALDI TOF-MS）は P e r s e p t i v e 社製 V o y a g e r D E P R O 型を用い、比旋光度（ $[\alpha]_D$ ）は H o r i b a 社製 S E P A-2000 型を用いて測定した。

## 【0047】

参考例 1 N-（ベンジルオキシカルボニル）-L-フェニルアラニノール（参考化合物 1）

L-フェニルアラニノール（25 g, 170 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（250 mL）に氷冷条件下で N-ベンジルオキシカルボニルオキシコハク酸イミド（41 g, 170 mmol）とトリエチルアミン（25 g, 250 mmol）を加えた。この溶液を室温で 18 時間攪拌した。これを減圧濃縮後、残渣を酢酸エチルで溶解した。この溶液を 1 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサンから結晶化し、無色結晶の参考化合物 1（41 g, 87%）を得た。

mp 90.2-91.0 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.58 (dd, 1H,  $J = 13.8, 9.3$  Hz), 2.85 (dd, 1H,  $J = 13.8, 5.5$  Hz), 3.27-3.42 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 4.76 (t, 1H,  $J = 5.5$  Hz), 4.91-5.00 (m, 2H), 7.12 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.16-7.37 (m, 10H).

## 【0048】

参考例 2 N-（ベンジルオキシカルボニル）-L-フェニルアラニナル（

## 参考化合物 2)

参考化合物 1 (40 g, 140 mmol) をジメチルスルホキシド (160 mL) とジクロロメタン (80 mL) に溶解し、氷冷した。これに N, N-ジイソプロピルエチルアミン (54 g, 420 mmol) と三酸化硫黄ピリジン錯体 (67 g, 420 mmol) のジメチルスルホキシド懸濁液 (80 mL) を加えた。この溶液を氷冷条件下で 30 分間攪拌した。この反応液を酢酸エチルで希釈し、この溶液を 1 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル混液から結晶化し、無色結晶の参考化合物 2 (30 g, 76%) を得た。  
mp 66.2-66.9 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.72 (dd, 1H,  $J = 14.1, 10.4$  Hz), 3.15 (dd, 1H,  $J = 14.1, 4.2$  Hz), 4.2 (m, 1H), 4.96-5.05 (m, 2H), 7.19-7.39 (m, 10H), 7.76 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 9.57 (s, 1H).

## 【0049】

参考例 3 N-((1S)-1-(2,5-ジオキソラニル)-2-フェニルエチル) (ベンジルオキシ) ホルムアミド (参考化合物 3)

参考化合物 2 (29 g, 100 mmol) のトルエン溶液 (500 mL) にエチレングリコール (31 g, 510 mmol) と p-トルエンスルホン酸ピリジン塩 (5.1 g, 20 mmol) を加えた。この溶液を 80 °C で 18 時間攪拌した。反応終了後、この溶液を 1 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル混液から結晶化し、無色結晶の参考化合物 3 (33 g, 75%) を得た。

mp 88.2-92.2 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.62 (dd, 1H,  $J = 14.0, 11$  Hz), 2.84 (dd, 1H,  $J = 14.0, 3.8$  Hz), 3.78-3.96 (m, 5H), 4.82 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz), 4.90 (d, 1H,  $J = 12.9$  Hz), 4.96 (d, 1H,  $J = 13.2$  Hz), 7.19-7.35 (m, 11H).

## 【0050】

参考例 4 (1S)-1-(2,5-ジオキソラニル)-2-フェニルエチルアミン (参考化合物 4)

参考化合物 3 (32 g, 96 mmol) を酢酸エチル (250 mL) に溶解し、パラジウム炭素 (Pd : 10%) (15 g) の存在下、常圧で接触還元を行った。18時間攪拌後、パラジウム炭素をろ去した後、ろ液を濃縮し、無色オイルの参考化合物 4 (19 g, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.21 (s, 2H), 2.44 (dd, 1H,  $J = 13.3, 9.3$  Hz), 2.79 (dd, 1H,  $J = 13.3, 4.4$  Hz), 2.88 (m, 1H), 3.80-3.97 (m, 4H), 4.61 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 7.15-7.31 (m, 5H).

#### 【0051】

参考例 5 (2S)-N-((1S)-1-(2,5-ジオキソラニル)-2-フェニルエチル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタナミド (参考化合物 5)

参考化合物 4 (15 g, 78 mmol)、L-ロイシン酸 (10 g, 78 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (12 g, 85 mmol) およびトリエチルアミン (8.6 g, 85 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (120 mL) に溶解した。これに 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (16 g, 85 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (40 mL) を氷冷条件下で加えた。この溶液を室温で 18時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、この溶液を 1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルから結晶化し、無色結晶の参考化合物 5 (18 g, 75%) を得た。

mp 104.4-106.5 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.78 (d, 6H,  $J = 6.6$  Hz), 1.05-1.20 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 2.69 (dd, 1H,  $J = 14.1, 10.2$  Hz), 2.86 (dd, 1H,  $J = 14.1, 4.5$  Hz), 3.74-3.97 (m, 5H), 4.16 (m, 1H), 4.83 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz), 5.40 (d, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 7.13-7.27 (m, 5H), 7.34 (d, 1H,  $J = 9.6$  Hz).

#### 【0052】

参考例 6 (2S)-N-((1S)-1-(2,5-ジオキソラニル)-2-フェニルエチル)-2-ヒドロキシ-3-メチルブタナミド (参考化合物 6)

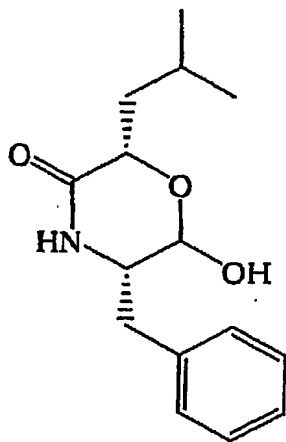
参考化合物4 (2.0 g, 10 mmol)、(S) - (+) - 2-ヒドロキシ-3-メチル酪酸 (1.3 g, 11 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.5 g, 11 mmol) およびトリエチルアミン (1.2 g, 11 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解した。これに1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (2.1 g, 11 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (10 mL) を氷冷条件下で加えた。この溶液を室温で1.8時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、この溶液を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル混液から結晶化し、無色結晶の参考化合物6 (2.8 g, 92%) を得た。

mp 91.4-92.0 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.46 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 0.74 (d, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.79 (m, 1H), 2.70 (dd, 1H,  $J = 13.9, 10.5$  Hz), 2.87 (dd, 1H,  $J = 13.9, 4.4$  Hz), 3.60 (dd, 1H,  $J = 6.0, 3.6$  Hz), 3.79-3.97 (m, 4H), 4.22 (m, 1H), 4.83 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz), 5.31 (d, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 7.13-7.26 (m, 5H), 7.33 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz).

【0053】

実施例1 (2S, 5S) - 5-ベンジル-6-ヒドロキシ-2-(2-メチルプロピル)-3-モルホリノン (化合物1)

【化4】



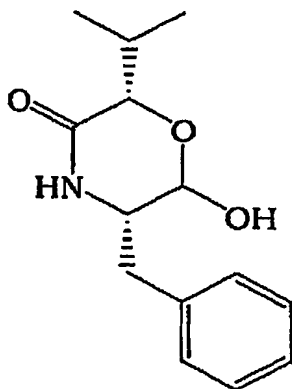
参考化合物 5 (2.0 g, 6.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (150 mL) に 6M 塩酸 (150 mL) を加えた。この溶液を室温で 18 時間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧除去後、この溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣を HPLC システム (カラム; YMC-Pack ODS-A 250×20 mm I. D., 溶離液; CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA=30:70:0.1) を用いて精製した。主画分を集め、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン/アセトン混液で結晶化し、無色結晶の化合物 1 (0.50 g, 29%) を得た。

mp 84.0-84.5 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.88 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.90 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.44 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.71-2.81 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 4.09 (dd, 1H, J = 9.8, 3.5 Hz), 4.84 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 7.17-7.34 (m, 5H), 7.79 (d, 1H, J = 4.5 Hz). MALDITOF-MS [M+Na]<sup>+</sup> Calcd 286.1419, Found 286.1486. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -75.8° (C = 0.219, DMSO).

【0054】

実施例 2 (2S, 5S) - 5 - ベンジル - 6 - ヒドロキシ - 2 - (1 - メチルエチル) - 3 - モルホリノン (化合物 2)

【化 5】



参考化合物 6 (2.5 g, 7.7 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30

mL) に 1 M 塩酸 (30 mL) を加えた。この溶液を 50℃ で 6 時間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧除去後、この溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣を HPLC システム (カラム; YMC-Pack ODS-A 250×20 mm I. D., 溶離液; CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA=30:70:0.1) を用いて精製した。主画分を集め、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、白色固体の化合物 2 (0.95 g, 49%) を得た。

mp 39.0-39.5 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.92 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.99 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 2.30 (m, 1H), 2.75-2.78 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.88 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.67 (m, 1H), 7.16-7.35 (m, 5H), 7.81 (m, 1H). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -108° (C = 0.209, DMSO).

【0055】

#### 試験例 1 μ-および m-カルパイン阻害活性の測定

μ-および m-カルパインの阻害活性は文献 [Anal. Biochem. vol. 208, 387-392 (1993)] に記載された方法に準じて測定した。すなわち、0.5 mg/mL カゼイン、50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4)、20 mM ジチオスレイトール、0.03 酵素単位 μ-または m-カルパインを含む反応液 200 μL、種々の濃度の被験薬を含むジメチルスルホキシド溶液 2.5 μL および 20 mM 塩化カルシウム水溶液 50 μL を 96 穴プレートに添加した。30℃、60 分間反応させた後、反応液 100 μL を別の 96 穴プレートに移し、精製水 50 μL と 50% クマシーブリリアントブルー溶液 100 μL を加えて室温で 15 分間放置した後、595 nm で吸光度を測定した。被験薬を含まず同様に処理した後測定したものをコントロール値、20 mM 塩化カルシウム水溶液の代わりに 1 mM EDTA を添加したものをブランク値とし、以下の式により阻害率を計算し、50% 阻害に必要な量 (IC<sub>50</sub>) を求めた。

$$\text{阻害率} = \{1 - (\text{測定値} - \text{ブランク値}) / (\text{コントロール値} - \text{ブランク値})\} \times 100$$



## 【0056】

## 試験結果1

その結果を表1に示した。本発明化合物には、優れたカルパイン阻害活性が認められた。

## 【0057】

【表1】

| 被験薬（化合物番号） | 50%酵素阻害濃度 [IC <sub>50</sub> (μM)] |         |
|------------|-----------------------------------|---------|
|            | μ-カルパイン                           | m-カルパイン |
| 1          | 0.70                              | 0.93    |
| 2          | 2.3                               | 2.1     |

## 【0058】

## 製剤例1 錠剤

|              |        |
|--------------|--------|
| 化合物2         | 5 g    |
| デンプン         | 12 g   |
| 乳糖           | 27.2 g |
| ステアリン酸マグネシウム | 0.4 g  |

化合物2、乳糖およびデンプンを加えてよく混和し、湿性錠剤調整法に準じて打錠用顆粒とする。ステアリン酸マグネシウムを加えて打錠し、錠剤400錠とする。錠剤は、必要に応じて、腸溶性コーティング剤（メタアクリル酸コポリマー）でコーティングする。

## 【0059】

## 製剤例2 注射剤

|            |           |
|------------|-----------|
| 化合物1       | 100 mg    |
| 塩化ナトリウム    | 900 mg    |
| 1N水酸化ナトリウム | 適量        |
| 注射用蒸留水     | 全量 100 mL |

以上の成分を常法により無菌的に混和して注射剤とする。

## 【0060】

## 製剤例3 点眼剤

|            |          |
|------------|----------|
| 化合物1       | 100mg    |
| ホウ酸        | 700mg    |
| ホウ砂        | 適量       |
| 塩化ナトリウム    | 500mg    |
| エデト酸ナトリウム  | 0.05mg   |
| 塩化ベンザルコニウム | 0.0005mg |
| 滅菌精製水      | 全量 100mL |

以上の成分を常法により無菌的に混和して点眼剤とする。

## 【0061】

## 【発明の効果】

本発明の一般式(I)で表される化合物は、優れたカルパイン阻害活性を有しているため、カルパインが関与する種々の疾患、例えば虚血性疾患、免疫疾患、アルツハイマー病、骨粗鬆症、脳組織障害による疾患、白内障、緑内障、網脈絡膜疾患、光凝固による眼球後眼部合併症、血管新生を伴う疾患などの予防および治療薬として有用である。

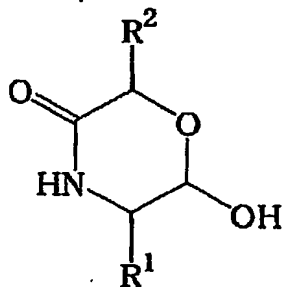
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 カルパイン阻害活性を有する化合物を提供することである。

【解決手段】 一般式

【化1】



〔式中、 $R^1$  は置換基を有してもよい低級アルキル基、 $R^2$  は低級アルキル基を示す。〕で表される化合物および当該化合物を含有するカルパイン阻害剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

|         |                |
|---------|----------------|
| 特許出願の番号 | 特願 2002-097186 |
| 受付番号    | 50200461154    |
| 書類名     | 特許願            |
| 担当官     | 第五担当上席 0094    |
| 作成日     | 平成14年 4月 1日    |

<認定情報・付加情報>

|       |             |
|-------|-------------|
| 【提出日】 | 平成14年 3月29日 |
|-------|-------------|

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000199175]

1. 変更年月日 1990年 8月22日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号  
氏 名 千寿製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**